

COMPOSITION FOR CONTROLLING HAIR GROWTH

Publication number: JP6128295 (A)

Publication date: 1994-05-10

Inventor(s): TORABISU ERUDORITSUJI JIYOSUFU; KORIN EE BII
JIYAHODA; ROI FUREDERITSUKU ORIBAA +

Applicant(s): UNIV DANDEII THE +

Classification:






- international: **A61K38/00; A61K8/00; A61K8/64; A61K8/98; A61P17/00; A61Q5/00; A61Q7/00; C07K14/435; C07K14/47; A61K38/00; A61K8/00; A61K8/30; A61K8/96; A61P17/00; A61Q5/00; A61Q7/00; C07K14/435;** (IPC1-7): A61K37/02; A61K7/06; C07K15/06

- European: A61K8/64; A61Q7/00; C07K14/47A1

Application number: JP19910108462 19910412

Priority number(s): US19900508339 19900412

Also published as:

 EP0451903 (A2)
 EP0451903 (A3)
 US5068315 (A)
 PT97349 (A)
 NZ237807 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP 6128295 (A)

Abstract of corresponding document: **EP 0451903 (A2)**

Disclosed is a composition for regulating hair growth comprising a safe and effective amount of a polypeptide having the structure of those derived from dermal papilla cells with characteristics of apparent isoelectric pH/molecular weight selected from the group consisting of pI 5.1/45kD, pI 5.2/43kD, pI 5.2/40kD, pI 7.3/25kD, pI 7.4/25kD, or active fragment of these polypeptides, and mixtures thereof; and a pharmaceutically-acceptable carrier.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

	(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
	C 0 7 K 15/06		8517－4H		
	A 6 1 K 7/06		8615－4C		
【公開番号】	37/02	ADA	8314－4C		

特開平 6－1 2 8 2 9 5

審査請求 未請求 請求項の数11(全 9 頁)

	(21)出願番号	特願平3－108462	(71)出願人	591099120 ザ、ユニバーシティー、オブ、ダンディー THE UNIVERSITY OF D UNDEE イギリス国スコットランド、ダンディー (番地なし)
【公開日】	(22)出願日	平成 3 年(1991) 4 月12日	(72)発明者	トラビス、エルドリッジ、ジョセフ、バル トジェンス イギリス国スコットランド、アンガス、ロ ックスバラ、テラス、10
平成 6 年（ 1 9 9 4 ） 5 月 1 0 日	(31)優先権主張番号	5 0 8 3 3 9 1990年 4 月12日	(74)代理人	弁理士 佐藤 一雄 （外 2 名）
	(33)優先権主張国	米国（ U S ）		
【発明の名称】				
毛髪成長調節用組成物				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 毛髪成長調節用組成物

【国際特許分類第5版】

(57)【要約】 （修正有）

【構成】p I 5. 1／4 5kD, p I 5. 2／4 3k
C07K 15/00, p I 5. 12／4 0kD, p I 7. 3／2 5kD, p
I 7. 4／2 5kDからなる群より選択される見掛等電
A61K 7/06p H／分子量で特徴付けられる真皮乳頭細胞由来ポリペ
プチドの構造を有するポリペプチド又はこれらポリペプ
チドの活性断片もしくはそれらの混合物の安全有効量と
薬学上許容されるキャリアとを含む毛髪成長調節用組成
【審査請求】物が開示されている。

【効果】これらのポリペプチドは哺乳動物皮膚又は毛髪

【請求項の数】への局所適用に適した毛髪成長調節用組成物として使用
出来る。

【全頁数】 9

【特許請求の範囲】

【請求項1】pI 5.1/45kD、pI 5.2/43kD、pI 5.2/40kD、pI 7.3/25kD及びpI 7.4/25kDからなる群より選択される見掛等電pH/分子量で特徴付けられる真皮乳頭細胞由来精製ポリペプチド。

【請求項2】a) pI 5.1/45kD、pI 5.2/43kD、pI 5.2/40kD、pI 7.3/25kD、pI 7.4/25kDからなる群より選択される見掛等電pH/分子量で特徴付けられる真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチド又はその断片もしくはその混合物の安全有効量；及び

b) 薬学上許容されるキャリア；を含む毛髪成長調節用組成物。

【請求項3】a) pI 5.1/45kD、pI 5.2/43kD、pI 5.2/40kD、pI 7.3/25kD、pI 7.4/25kDからなる群より選択される見掛等電pH/分子量で特徴付けられる真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチド又はその混合物の安全有効量；及び

b) 薬学上許容されるキャリア；を含む、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】ポリペプチドがpI 5.1の見掛等電pH及び45kDの分子量を有する、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】ポリペプチドがpI 5.2の見掛等電pH及び43kDの分子量を有する、請求項2に記載の組成物。

【請求項6】ポリペプチドがpI 5.2の見掛等電pH及び40kDの分子量を有する、請求項2に記載の組成物。

【請求項7】ポリペプチドがpI 7.3の見掛等電pH及び25kDの分子量を有する、請求項2に記載の組成物。

【請求項8】ポリペプチドがpI 7.4の見掛等電pH及び25kDの分子量を有する、請求項2に記載の組成物。

【請求項9】組成物が約0.01～約10%のポリペプチドを含み、哺乳動物皮膚又は毛髪への局所適用に適している、請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】哺乳動物皮膚又は毛髪に請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物を局所適用することからなる毛髪成長調節方法。

【請求項11】請求項1～8のいずれか一項に記載の組成物の皮膚注射からなる毛髪成長調節方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】技術分野

本発明は毛髪成長を調節する新規組成物に関する。

【0002】発明の背景

社会は一般に徴候を脱毛に及ぼし続けている。毛髪の健

康的完全頭に関する望みは禿頭症の“治療”に対する様々なアプローチを生んだ。文献で報告された多数の毛髪成長研究の中で、数人の研究者は彼等の研究を毛球に向けた。毛球は密集的な細長い構造で、真皮に位置し、3種の主細胞群から構成される。第一は毛細管系を含んだ真皮乳頭として知られる繊維芽細胞の密集群である。第二群は毛球の発育上皮細胞であって、これは増殖又は分化して成熟毛幹になる。第三群の繊維芽細胞は結合組織鞘の球外周囲に存在する。

【0003】真皮乳頭は、胚における毛包の発育中に間葉細胞の集団として存在する。毛髪成長における真皮乳頭及び成人における毛包誘導の重要性は、ラット鼻毛包に関する一連の研究で証明された〔Oliver, R.F. "Whisker Growth After Removal of the Dermal Papilla and Lengths of the Follicle in the Hooded Rat" (フーデッドラットにおける真皮乳頭除去後のヒゲ成長及び毛包の長さ), 15, Journal of Embryology and Experimental Morphology, 331 (1966a); Oliver, R.F. "Histological Studies of Whisker Regeneration in the Hooded Rat" (フーデッドラットにおけるヒゲ再生の組織学的研究), 16, Journal of Embryology and Experimental Morphology, 231 (1966b) 参照〕。鼻毛包真皮乳頭の外科的除去で毛成長の停止に至ることが示された〔Oliver 1966a; Oliver 1966b; Oliver, R.F. "The Experimental Induction of Whisker Growth in the Hooded Rat by Implantation of Dermal Papillae" (真皮乳頭の移植によるフーデッドラットにおけるヒゲ成長の実験的誘導), 18, Journal of Embryology and Experimental Morphology, 43 (1967) 参照〕。このような毛包における毛成長の再開は、新しい真皮乳頭が再生されるか又は新しい真皮乳頭が除去毛包中に移植された場合に生じる。デノボ系毛包誘導に関する真皮乳頭の役割は、ラット鼻毛真皮乳頭が無毛耳又は無毛包陰囊表皮のいずれかと組合された場合に各表皮シートで鼻毛型包を形成した一連の組織換え実験から確立された〔Oliver, R.F. "The Induction of Follicle Formation in the Adult Hooded Rat by Vibrissa Dermal Papillae" (鼻毛真皮乳頭による成熟フーデッドラットにおける毛包形成の誘導), 23, Journal of Embryology and Experimental Morphology, 219 (1970) 参照〕。様々な種の毛包からの真皮乳頭はインビトロで説明でき、特徴的な挙動的及び形態的性質を有する特殊な細胞群を生じる〔Jahoda, C.A.B. 及び R.F. Oliver, "The Growth of Vibrissa Dermal Papilla Cells In Vitro" (インビトロにおける鼻毛真皮乳頭細胞の増殖), 105, British Journal of Dermatology, 623 (1981); Jahoda, C.A.B. 及び R.F. Oliver, "Vibrissa Dermal Papilla Cell Aggregative Behaviour In Vivo and In Vitro" (インビボ及びインビトロにおける鼻毛真皮乳頭細胞凝集挙動), 83, Journal of Embryology and Experimental Morphology, 81 (1984); Messenger, A.G., "The Culture of Dermal Papilla Cells From

Human HairFollicles”(ヒト毛包からの真皮乳頭細胞の培養),110,British Journal ofDermatology,685(1984);Withers,A.P.,C.A.B.Jahoda,M.L.Ryder 及びR.F.Oliver,”Culture of Wool Follicle Dermal Papilla Cells From TwoBreeds of Sheep”(2品種のヒツジからの毛包真皮乳頭細胞の培養),279,Arch.Dermatol.Res.,140(1984)参照]。成熟ラット鼻毛包の真皮乳頭から培養された細胞の顕著な性質は、毛包の下半分の切除で形成される包腔中に導入された場合に毛成長を誘導しうる能力の保持である〔Jahoda,C.A.B.,K.A.Horne 及びR.F.Oliver,”Induction of Hair Growth by Implantation of Cultured DermalPapilla Cells”(培養真皮乳頭細胞の移植による毛成長の誘導),311,NatureLondon,560(1984);Horne,K.A.,C.A.B.Johoda 及びR.F.Oliver,”Whisker GrowthInduced by Implantation of Cultured Vibrissa Dermal Papilla Cells in theAdult Rat”(成熟ラットにおける培養鼻毛真皮乳頭細胞の移植により誘導されるヒゲ成長),97,Journal of Embryology and Experimental Morphology,111(1986)参照]。培養乳頭細胞は、不活性化された毛包に導入された場合に毛の成長を再刺激できるのみならず、全く新しい毛包の形態形成しかる後毛繊維の産生を誘導できることも証明された〔Horne,K.A.,C.A.B.Johoda,R.F.Oliver及びA.J.Reynolds,”Hair-Growth-Promoting Properties of Dermal Papilla Cells in the Rat”(ラットにおける真皮乳頭細胞の毛成長促進性質),380,Journal ofPhysiology(London),48P(1986)〕。

【0004】ユニリーバ(Unilever)に譲渡されたグリーン(Green)の1989年5月23日付発行米国特許第4,832,946号明細書では哺乳動物毛又は皮膚への局所適用向け組成物について開示しているが、これはコントロール組成物の場合よりも少なくとも10%以上ラットで毛成長を増加させる量の真皮乳頭繊維芽細胞培養物の無細胞上澄を含んでいる。

【0005】1986年3月6日付で公開されたバーゼル(Birzer)の西独特許第3,431,266号明細書では、毛球細胞と殺された動物の乳頭との外部的又は内部的投与が毛の成長及び生成を促進しかつ脱毛及び白毛化を妨げることを開示している。細胞は動物の皮から得られ、注射、錠剤又はドロップとして内部的に及びシャンプー、クリーム又は石鹸として外部的に適用することができる。

【0006】1985年10月24日付で公開されたバッザーノ(Bazzano)のPCT特許出願第WO85/04577号明細書では、哺乳動物皮膚で毛成長速度を増加させ、毛成長サイクルの成長相を長くしかつ様々なタイプの脱毛症を治療するピリミジンカルバメートを含む組成物について開示している。

【0007】アップジョン社(Upjohn Company)に譲渡されたチドセイ(Chidsey)の1979年2月13日付発行

米国特許第4,139,619号明細書では、軟毛から硬毛への変換を促進しかつ硬毛の成長速度を増加させるミノキシジル及び関連イミノピリミジン類を含有した局所組成物について開示している。

【0008】発明の目的

本発明の目的は、精製毛髪成長調節ポリペプチドを提供することである。本発明のもう1つの目的は、毛髪成長調節用組成物を提供することである。更に本発明の目的は、哺乳動物皮膚又は毛髪への局所適用に適した毛髪成長調節用組成物を提供することである。更に本発明の目的は、皮膚注射による適用に向けた毛髪成長調節用組成物を提供することである。更に本発明の目的は、哺乳動物皮膚又は毛髪に局所用組成物を適用することからなる毛髪成長調節方法を提供することである。更に本発明の目的は、組成物の皮膚注射からなる毛髪成長調節方法を提供することである。

【0009】発明の要旨

本発明はpI 5.1/45kD、pI 5.2/43kD、pI 5.2/40kD、pI 7.3/25kD、pI 7.4/25kDからなる群より選択される見掛等電pH/分子量で特徴付けられる真皮乳頭細胞由来のポリペプチドの構造を有するポリペプチド又はこれらポリペプチドの活性断片もしくはそれらの混合物の安全有効量と薬学上許容されるキャリアとを含む毛髪成長調節用組成物に関する。

【0010】発明の具体的な説明

ここで用いられる“見掛等電pH”とは、O'Farrell,P.H.,”High ResolutionTwo-dimensional Electrophoresis of Proteins”(タンパク質の高分解二次元電気泳動),250,Journal of Biological Chemistry,4007(1975)及びO'Farrell,P.H.,”High Resolution Two-dimensional Electrophoresis of Basic as Well asAcidic Proteins”(塩基性及び酸性タンパク質の高分解二次元電気泳動),12,Cell,1133(1977)で開示されている二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により決定される等電pHを意味する。具体的な操作は下記例で開示されている。ここで用いられる“局所適用”とは、外部皮膚又は毛髪に直接おくか又は散布することを意味する。ここで用いられる“皮膚注射”とは、皮下針による皮膚下又は内への物質の導入を意味する。ここで用いられる“安全有効量”とは、妥当な利益/危険比で望ましい毛髪成長調節効果を示す上で十分な量の組成物を意味する。ここで用いられる“薬学上許容される”とは、その用語が表す薬物、薬剤又は不活性成分が妥当な利益/危険比で釣り合って過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしにヒト及びより下等の動物の組織との接触使用向けに適していることを意味する。ここで用いられる“精製ポリペプチド”とは、同ポリペプチドを含有した細胞内抽出物又は細胞外上澄よりも均一な組成を有しかつ混和物、不純物又は汚染物を含まないポリペプチドサンプルを意味す

る。サンプルを精製するために様々な機械的、化学的及び生物学的方法が当業界で利用可能である。このような例としては格別限定されず、ゲル電気泳動、汙過、勾配遠心、結晶化、沈澱、イオン交換クロマトグラフィー、凍結乾燥及び透析がある。ここで用いられる“毛髮成長調節”とは、更に多数の毛髮形成を誘導し及び／又は毛髮の径を太くし及び／又は毛髮を長くし及び／又は脱毛プロセスを予防、遅滞もしくは抑制することを意味する。ここで用いられるように、すべてのパーセンテージは他に指摘されないかぎり重量による。

【0011】毛髮成長調節ポリペプチド

本発明はpI 5.1/45kD、pI 5.2/43kD、pI 5.2/40kD、pI 7.3/25kD、pI 7.4/25kDからなる群より選択される見掛け等電pH/分子量で特徴付けられる真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有する精製毛髮成長調節ポリペプチド（以下、HGRP）又はこれらポリペプチドの活性断片もしくはそれらの混合物に関する。本発明は更に下記組成物にも関する：pI 5.1の等電pH及び分子量45kDの真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチドの安全有効量及び薬学上許容されるキャリアを含んだ毛髮成長調節用組成物；pI 5.2の等電pH及び分子量43kDの真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチドの安全有効量及び薬学上許容されるキャリアを含んだ毛髮成長調節用組成物；pI 5.2の等電pH及び分子量40kDの真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチドの安全有効量及び薬学上許容されるキャリアを含んだ毛髮成長調節用組成物；pI 7.3の等電pH及び分子量25kDの真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチドの安全有効量及び薬学上許容されるキャリアを含んだ毛髮成長調節用組成物；pI 7.4の等電pH及び分子量25kDの真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチドの安全有効量及び薬学上許容されるキャリアを含んだ毛髮成長調節用組成物。本発明の精製HGRPは好ましくは80%以上、更に好ましくは95%以上、一層好ましくは99%以上、最も好ましくは99.9%以上の純度を有する。本発明の精製HGRPは、栄養培地で真皮乳頭細胞を培養し、しかる後細胞を溶解させて得ることができる。次いで非平衡pH勾配電気泳動（NEPHGE）及びドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）技術が、望ましいポリペプチドを単離するため細胞溶解後に行われる。次いで単離されたポリペプチドは精製HGRPを得るためゲルから溶出される。

【0012】例

下記例は特定サンプルに適用される精製プロセスを説明するためである。それは本発明を制限するものではない。

細胞培養

哺乳動物真皮乳頭細胞をJahoda, C.A.B.及びR.F.Oliver, "The Growth of Vibrissa Dermal Papilla Cells In Vitro" (インビトロにおける鼻毛真皮乳頭細胞の増殖), 105, British Journal of Dermatology, 623 (1981); Jahoda, C.A.B.及びR.F.Oliver, "Vibrissa Dermal Papilla Cell Aggregative Behaviour In Vivo and In Vitro" (インビボ及びインビトロにおける鼻毛真皮乳頭細胞凝集挙動), 83, Journal of Embryology and Experimental Morphology, 81 (1984) で記載されているように鼻毛包の球領域から取出して培養皿に外植する。細胞は4mMグルタミン、50単位/ml ペニシリン、50µg/ml ストレプトマイシン及び20%牛胎児血清〔スコットランド、ペーズリーのギブコ社(Gibco Ltd.)〕で補充されたイーグル最少必須培地〔EMEM; スコットランド、ペーズリーのギブコ社〕で維持する。

【0013】分子量及びpH勾配の確定

哺乳動物真皮乳頭細胞を前記のように増殖培地に2~4×10⁴細胞/35mmプラスチックペトリ皿〔ナウク(Nunc)又はステリリン(Sterilin)〕で移し、5%CO₂/空気の水飽和雰囲気下37℃で維持する。培養物を集密化するまで増殖させる。培養物を増殖培地の変更なしに集密状態で48時間維持し、しかる後正常メチオニン濃度の1/10を含有しかつ1%透析牛胎児血清、グルタミン及びペニシリン/ストレプトマイシンで補充されたEMEM中L-[³⁵S]-メチオニン〔イングランド、アマーシャムの公立有限会社アマーシャム・インターナショナル(Amersham International)〕150µCi/mlで18~20時間かけて標識する。二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動操作はO'Farrell (1975)及びO'Farrell (1977)で開示された操作に基づいている。標識細胞溶解物は各35mm培養皿への溶解用緩衝液〔9.5M尿素、2%非イオン系界面活性剤ノニデット(Nonidet) P40及び2%アンホリン(Ampholine), pH3.5~10〕150µLの添加によって得る。各サンプルに取り込まれた放射能は、5µL部分のトリクロロ酢酸(TCA)沈澱しかる後液体シンチレーションカウントにより調べる。10⁶崩壊/min含有サンプルをマイクロ遠心機で2分間回転させ、pH3.5~10のアンホリン〔イングランド、ミルトンキーンズのファルマシアLKBバイオテクノロジー社(Pharmacia LKB Biotechnology Inc.)〕を含有した円柱ポリアクリルアミドゲル(3×95mm)上にのせる。非平衡pH勾配電気泳動(NEPHGE)を室温で1650ボルト時間行う。電気泳動後、円柱ゲルをドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)による10%又は12%スラブゲル(140×145×0.8mm)上第二次元での分析前にSDS-サンプル緩衝液中で平衡化させる。第二次元での電気泳動終了後、スラブゲルを固定し、フルオログラフィー増感剤(イングランド、アマーシャムの公立有限会社アマーシャム・インターナショナル)

ル)で処理し、真空下で乾燥させ、 -70°C でコダック(Kodak) XARフィルムに5日間露出させる。第一次元円柱ゲルで形成されるpH勾配は、コントロールゲルを10mm部分に分割し、脱イオン水2mlにより各部分を室温で16時間かけて抽出し、各抽出物のpHを調べることにより決定する。第二次元で分解されたポリペプチドの見掛け分子量は低分子マーカータンパク質〔イングラッド、ウォトフォードのバイオ・ラッド社(Bio-Rad Ltd.)〕の使用により形成された校正曲線から得る。

【0014】ポリペプチドの溶出

溶出されてから後で本発明の組成物中に配合されるポリペプチドは非放射性溶解物から単離する。2種の溶解物分離も同時にランさせる。放射性同位元素標識細胞溶解物からのサンプルは一つのゲルでランし、非放射性同位元素標識細胞溶解物からのサンプルは第二ゲルでランする。すべての他の条件、即ちサンプルサイズ、ゲルサイズ、ゲル率、緩衝液、ボルト時間、温度等は同一である。二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動による非放射性細胞溶解物からのポリペプチド分離後、見掛け等電pH/分子量pI 5.1/45kD、pI 5.2/43kD、pI 5.2/40kD、pI 7.3/25kD及びpI 7.4/25kDに相当する第二ゲル上のバンドを第一ゲル上の放射性同位元素標識バンドにより同定する。これらの領域はかみそりを用いてゲルから切出す。各切出しバンドを適切な緩衝液(水500ml中トリス1.5g、グリシン7.2g、硫酸ラウリル0.5g)を更に含有した1本の透析チューブにいれる。ポリペプチド及び緩衝液含有透析チューブを透析チューブでみられるのと同じ緩衝液を含有した電気泳動室にいれる。ポリペプチドを透析チューブの緩衝液内に電気泳動させる。ポリペプチドをもはや含有しない切出しゲルをチューブから除去する。チューブの緩衝液中に溶出されたポリペプチドは濃縮しても及び/又は適切なキャリアと一緒に緒の使用で凍結乾燥に付してもよい。

【0015】ポリペプチド断片

単離されたポリペプチドの断片は、天然ポリペプチドをプロテアーゼで開裂することにより得られる。格別限定されないが臭化シアン、トリプシン、キモトリプシン及びペプシンを含めた様々な酵素がこのような操作で使用可能である。単離されたポリペプチドの断片は、標準的技術による天然ポリペプチドの特定領域のインビトロ合成から得てもよい。

【0016】毛髪成長調節用組成物

本発明のもう1つの面は、pI 5.1/45kD、pI 5.2/43kD、pI 5.2/40kD、pI 7.3/25kD、pI 7.4/25kDからなる群より選択される見掛け等電pH/分子量で特徴付けられる真皮乳頭細胞由来ポリペプチドの構造を有するポリペプチド又はこれらポリペプチドの活性断片もしくはそれらの混合物の安全有効量と薬学上許容されるキャリアとを含む毛髪

成長調節用組成物に関する。毛髪成長調節用組成物中に適切なキャリアと共に配合されるHGRPの量は広範囲に変える。このような組成物における精製ポリペプチドの好ましい量は重量で約0.01~約20%であり、更に好ましくは約0.1~約5%である。

【0017】キャリア

本発明の組成物は、HGRPを適切な濃度で望ましい標的に運搬させる固体、半固体又は液体の化粧品学上及び/又は生理学上許容されるキャリアを含む。キャリアはそれ自体不活性であっても又はそれはそれ自体の生理学的もしくは薬学的効果を有していてもよい。キャリアの性質は組成物の投与に関して選択される方法で指定される。HGRP組成物の投与方法は、注射のような内部的方法から外部の局所方法までにわたる。HGRPの好ましい投与方法は皮膚注射による。このような投与の簡便化用キャリアは水又は塩水溶液を含むことが好ましい。HGRPの更に好ましい投与方法は局所適用による。局所適用はスプレー、トニック、クリーム、ローション、シャンプー等の形の組成物で行われることが好ましい。本発明の局所用組成物は液体として、例えばローション、クリーム、シャンプー、コンディショナー又はミルクとして処方することができる。このような液体組成物はロール-ボール(roll-ball) アプリーケーターのようなアプリーケーター、噴射剤を含有してもよいエアゾールのようなスプレー装置又は液体製品を投与するポンプを装備した容器と共に使用できるよう処方してもよい。一方、本発明の組成物は固体又は半固体、例えばスティック、クリーム又はゲルであってもよい。このような固体又は半固体組成物は、適切なアプリーケーター又は単純にチューブもしくはボトルと共にあるいはティッシュワイプ(tissuewipe)のような液体含浸布として使用できるよう処方してもよい。この目的に関するキャリアの選択は、組成物にとって必要な製品形に依存して広範囲な可能性を有する。適切なビヒクルは後記のように分類できる。“局所用キャリア”という用語はHGRP用の希釈剤、分散剤又は溶媒として作用しうる物質に関し、したがってそれは適切な濃度で選択標的に均一に適用かつ分布されうること保証する。キャリアは、皮膚内へのHGRPの浸透を助けて毛包の近隣環境まで到達させるものであることが好ましい。本発明の組成物で有用な局所用キャリアは、ビヒクルとして水及び/又は水以外の少なくとも1種の化粧品学上許容されるビヒクルを含むことができる。本発明の局所用組成物で有用なキャリアとしてはHGRPのリボソーム、ラテックス、マイクロファージ及び様々な形のマイクロカプセル化体がある。通常、キャリアは性質上有機であるか又は水性エマルジョンのいずれかであって、HGRPを分散又は溶解しうる。キャリアは薬学上許容される皮膚軟化剤、皮膚浸透増強剤、着色剤、芳香剤、乳化剤、増粘剤及び溶媒を含有してもよい。

【0018】好ましい局所用組成物の更に詳しい説明は以下の通りである：

1. ローション

ローションは有効量（好ましくは約0.01～約10%、更に好ましくは約0.1～約1%）のHGRP；1～50%、好ましくは3～15%の皮膚軟化剤を含むことができ、残部は水、C₂もしくはC₃アルコール又は水及びアルコールの混合液である。数種の皮膚軟化剤が知られている。このような皮膚軟化剤の例は下記のとおりである：

- a. 炭化水素油及びロウ。例は鉱油、ワセリン、パラフィン、セレシン、オゾケライト、微結晶ロウ、ポリエチレン及びペルヒドロスクアレンである。
- b. ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、水溶性及びアルコール可溶性シリコーングリコールコポリマー並びにシクロメチカン等の揮発性シリコーン液体のようなシリコーン油。
- c. 植物、動物及び海洋源から得られるようなトリグリセリド油脂。例としてはヒマシ油、サフラワー油、綿実油、コーン油、オリーブ油、タラ肝油、アーモンド油、アボカド油、ヤシ油、ゴマ油及び大豆油がある。
- d. アセチル化モノグリセリドのようなアセトグリセリドエステル。
- e. エトキシ化グリセリルモノステアレートのようなエトキシ化グリセリド。
- f. 炭素原子10～20を有する脂肪酸のアルキルエステル。脂肪酸のメチル、イソプロピル及びブチルエステルがここでは有用である。例としてはラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸イソヘキシル、パルミチン酸イソヘキシル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、オレイン酸イソデシル、ステアリン酸ヘキサデシル、ステアリン酸デシル、イソステアリン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソヘキシル、アジピン酸ジヘキシルデシル、セバシン酸ジイソプロピル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル及び乳酸セチルがある。
- g. 炭素原子10～20を有する脂肪酸のアルケニルエステル。その例としてはミリスチン酸オレイル、ステアリン酸オレイル及びオレイン酸オレイルがある。
- h. 炭素原子8～22を有する脂肪酸。適切な例としてはペラルゴン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リシノール酸、アラキドン酸、ベヘン酸及びエルカ酸がある。
- i. 炭素原子8～22を有する脂肪アルコール。ラウリル、ミリスチル、セチル、ヘキサデシル、ステアリル、イソステアリル、ヒドロキシステアリル、オレイル、リシノレイル、ベヘニル、エルシル及び2-オクチルドデシルアルコールが満足できる脂肪アルコールの例である。

j. 脂肪アルコールエーテル。炭素原子8～20のエトキシ化脂肪アルコールとしては1～50のエチレンオキシド基、1～50のプロピレンオキシド基又はそれらの混合物を結合したラウリル、セチル、ステアリル、イソステアリル、オレイル及びコレステロールアルコールがある。

k. エトキシ化脂肪アルコールの脂肪酸エステルのようなエーテル-エステル。

1. ラノリン及び誘導体。ラノリン、ラノリン油、ラノリンロウ、ラノリンアルコール、ラノリン脂肪酸、ラノリン酸イソプロピル、エトキシ化ラノリン、エトキシ化ラノリンアルコール、エトキシ化コレステロール、プロポキシ化ラノリンアルコール、アセチル化ラノリン、アセチル化ラノリンアルコール、ラノリンアルコールリノレート、ラノリンアルコールリシノレート、ラノリンアルコールリシノレートのアセテート、エトキシ化アルコールエステルのアセテート、ラノリンの水素添加分解産物、エトキシ化水素添加分解ラノリン、エトキシ化ソルビトールラノリン並びに液体及び半固体ラノリン吸着基質がラノリンから誘導される皮膚軟化剤の例である。

m. 多価アルコール及びポリエーテル誘導体。プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール（MW2000～4000）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレングリコール、グリセロール、エトキシ化グリセロール、プロポキシ化グリセロール、ソルビトール、エトキシ化ソルビトール、ヒドロキシプロピルソルビトール、ポリエチレングリコール（MW200～6000）、メトキシポリエチレングリコール350、550、750、2000、5000、ポリ〔エチレンオキシド〕ホモポリマー（MW100、000～5,000,000）、ポリアルキレングリコール及び誘導体、ヘキシレングリコール（2-メチル-2,4-ペンタジオール）、1,3-ブチレングリコール、1,2,6-ヘキサントリオール、エトヘキサジオールUSP（2-エチル-1,3-ヘキサジオール）C₁₅-C₁₈vic-グリコール並びにトリメチロールプロパンのポリオキシプロピレン誘導体とその例である。

n. 多価アルコールエステル。エチレングリコールモノ及びジ脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノ及びジ脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール（MW200～6000）モノ及びジ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ及びジ脂肪酸エステル、ポリプロピレングリコール2000モノオレート、ポリプロピレングリコール2000モノステアレート、エトキシ化プロピレングリコールモノステアレート、グリセリルモノ及びジ脂肪酸エステル、ポリグリセロールポリ脂肪酸エステル、エトキシ化グリセリルモノステアレート、1,

3-ブチレングリコールモノステアレート、1,3-ブチレングリコールジステアレート、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル並びにポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが満足できる多価アルコールエステルである。

o. 蜜ロウ、鯨ロウ、ミリスチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリルのようなロウエステル。

p. 蜜ロウ誘導体、例えばポリオキシエチレンソルビトール蜜ロウ。これらは様々なエチレンオキシド含有率のエトキシ化ソルビトールと蜜ロウとの反応生成物であって、エーテル-エステルの混合物を形成する。

q. カルナウバ及びカンデリラロウを含めた植物ロウ。

r. レシチン及び誘導体のようなリン脂質。

s. ステロール。コレステロール、コレステロール脂肪酸エステルがその例である。

t. 脂肪酸アミド、エトキシ化脂肪酸アミド、固体脂肪酸アルカノールアミドのようなアミド。

更にローションは好ましくは1~10%、更に好ましくは2~5%の乳化剤を含む。乳化剤はノニオン系、アニオン系でも又はカチオン系であってもよい。満足できるノニオン系乳化剤の例としては、炭素原子10~20を有する脂肪アルコール、エチレンオキシド又はプロピレンオキシド2~20モルと縮合された炭素原子10~20を有する脂肪アルコール、エチレンオキシド2~20モルと縮合されたアルキル鎖において炭素原子6~12のアルキルフェノール、エチレンオキシドのモノ及びジ脂肪酸エステル、エチレングリコールのモノ及びジ脂肪酸エステル（脂肪酸部分は炭素原子10~20を有する）、ジエチレングリコール、分子量200~6000のポリエチレングリコール、分子量200~3000のプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビトール、ポリオキシエチレンソルビタン並びに親水性ロウエステルがある。適切なアニオン系乳化剤としては例えばナトリウム、カリウム及びトリエタノールアミン石鹼のような脂肪酸石鹼があり、その場合に脂肪酸部分は炭素原子10~20を有する。他の適切なアニオン系乳化剤としては、アルキル部分に炭素原子10~30を有するアルカリ金属、アンモニウムもしくは置換アンモニウムアルキルサルフェート、アルキルアリアルスルホネート、アルキルエトキシエーテルスルホネートがある。アルキルエトキシエーテルスルホネートは1~50のエチレンオキシド単位を有する。満足できるカチオン系乳化剤は四級アンモニウム、モルホリウム及びビリジニウム化合物である。前段落で記載されたある皮膚軟化剤は乳化性質も有している。ローションがこのような皮膚軟化剤を含有して処方された場合には、たとえ組成物中に含有させうとしても、更に乳化剤は必要でない。ローションの残部は水、C₂もしくはC₃アルコール又は水及びアルコールの混合液である。ローションは単純に全成分を一

緒に混ぜることで処方される。好ましくは、本発明の化合物は混合物中に溶解される。慣用的な任意成分も含有させてよい。1種のこのような添加剤は組成物中1~10%のレベルの増粘剤である。適切な増粘剤の例としては架橋カルボキシポリメチレンポリマー、エチルセルロース、ポリエチレングリコール、トラガカントゴム、カラヤゴム、キサンタンゴム、ベントナイト、ヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースがある。

【0019】2. クリーム

クリームは有効量（好ましくは約0.01~約10%、更に好ましくは約1~約5%）のHGRP；5~50%、好ましくは10~25%の皮膚軟化剤を含み、残部は水である。前記皮膚軟化剤はクリーム組成物でも使用可能である。場合により、クリーム形は前記のように適切な乳化剤を含有する。乳化剤が含有される場合、それは3~50%、好ましくは5~20%のレベルで組成物中に存在する。

【0020】3. 溶液

溶液形は有効量（好ましくは約0.01~約10%、更に好ましくは約0.1~約1%）のHGRPを含み、残部は水及び/又は適切な有機溶媒である。溶媒又は溶媒系の一部として有用な適切な有機物質は下記のとおりである：プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（MW200~600）、ポリプロピレングリコール（MW425~2025）、グリセリン、ソルビトールエステル、1,2,6-ヘキサントリオール、エタノール、イソプロパノール、酒石酸ジエチル、ブタンジオール及びそれらの混合物。このような溶媒系は水も含むことができる。これらの組成物は溶液形でそのまま皮膚に適用しても、又はそうでなくエアゾールに処方してスプレーオン(spray-on)として皮膚に適用してもよい。エアゾール組成物は更に25~80%、好ましくは30~50%の適切な噴射剤を含む。このような噴射剤の例は塩素化、フッ素化及びクロロフッ素化低分子量炭化水素である。亜酸化窒素、二酸化炭素、ブタン及びプロパンも噴射ガスとして用いられる。これらの噴射剤は容器内容物を放出しうるに十分なレベルで用いられる。

【0021】4. ゲル

ゲル組成物は適切な増粘剤を前記溶液組成物に単純に混ぜることで処方できる。適切な増粘剤の例はローションに関して前記された。ゲル組成物は有効量（好ましくは約0.01~約10%、更に好ましくは約1~約5%）のHGRP；5~75%、好ましくは10~50%の前記有機溶媒；0.5~20%、好ましくは1~10%の増粘剤を含み、残部は水である。

【0022】5. 固体

固体形の組成物は頭皮又は体の他部分への適用向けに考えられるスティックタイプ組成物として用途を有する。このような組成物は有効量（好ましくは約0.01~約

10%、更に好ましくは約1~約5%)のHGRP; 50~98%、好ましくは60~90%の前記皮膚軟化剤を含む。この組成物は更に1~20%、好ましくは5~15%の適切な増粘剤と場合により乳化剤及び水を含むことができる。ローションに関して前記された増粘剤がここでは適している。

【0023】浸透増強剤

浸透増強剤の存在は、真皮乳頭近くの毛包の近隣環境における作用部位への角質層を介した運搬を改善することでHGRPの効果を増強しうる。したがって浸透増強剤は様々な機能することができる。例えばそれは皮膚表面における毛髪成長促進因子の分布を改善できる。一方、それは局所適用された場合に組成物から皮膚へのその移行を増加でき、こうしてその作用部位へのその通過を助ける。HGRPの効果を高める他のメカニズムも関与しているかもしれない。浸透増強剤の例としては格別限定されず、ある C_3 - C_4 ジオール又は1-置換アザシクロアルキル-2-オンと組合された1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン〔1985年12月10日付で発行されたクーパー(Cooper)の米国特許第4,557,934号明細書参照〕; C_3 - C_4 ジオール及び“細胞エンベロップ障害化合物”の二元組合せ〔1985年11月12日付で発行されたクーパー、ルーマンス(Loomans)及びファウジ(Fawzi)の米国特許第4,552,872号明細書参照〕; N -(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン及び“細胞エンベロップ障害化合物”の二元組合せ〔1985年8月27日付で発行されたクーパーの米国特許第4,537,776号明細書参照〕;ラウリルアルコール、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジブチル、アジピン酸ジオクチル、プロピレングリコールジベラルゴネート、ラウリン酸ブチル、ミリスチン酸エチル、ミリスチン酸ブチル、パルミチン酸イソプロピル、オレイルアルコール、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジオクチル、アゼライン酸ジオクチル、ラウリン酸ヘキシル、カブリン酸エチル、ステアリン酸ブチル、イソステアリン酸イソプロピル、ベラルゴン酸2-エチルヘキシル、安息香酸ブチル、安息香酸ベンジル、サリチル酸ベンジル、フタル酸ジブチル及び/又はラウリン酸エチル〔1981年11月10日付で発行されたリュダース(Luedders)の米国特許第4,299,826号明細書参照〕;スルホキシド又はホスフィンオキシドと組合された糖エステル〔1979年4月17日付で発行されたスミス(Smith)の米国特許第4,150,114号;1979年4月10日付で発行されたスミスの米国特許第4,148,917号;1979年4月10日付で発行されたスミスの米国特許第4,148,887号;1979年4月10日付で発行されたスミスの米国特許第4,148,874号;1979年4月10日付で発行されたスミスの米国特許第4,148,893号;1978年12月19日付で発行されたスミスの米国特許第

4,130,667号;1978年12月19日付で発行されたスミスの米国特許第4,130,643号;1977年9月6日付で発行されたスミスの米国特許第4,046,886号;1976年4月20日付で発行されたスミスの米国特許第3,952,099号;1975年7月22日付で発行されたスミスの米国特許第3,896,238号の各明細書参照〕;脂肪族スルホキシドを含むキャリア〔1976年4月27日付で発行されたマクミラン(MacMillan)及びライネス(Lyness)の米国特許第3,953,599号;1975年9月2日付で発行されたマクミラン及びライネスの米国特許第3,903,256号;1974年10月1日付で発行されたマクミラン及びライネスの米国特許第3,839,566号;1972年7月18日付で発行されたマクミラン及びライネスの米国特許第3,678,156号の各明細書参照〕; C_3 - C_4 ジオール又は C_3 - C_6 トリオールと特定 C_{16} 又は C_{18} アルコール極性脂質化合物を含むキャリア〔1987年12月16日付で公開されたカスティング(Kasting)、スミス、マッサロ(Massararo)及びスナイダー(Snyder)の欧州特許出願第249397号明細書参照〕; C_3 - C_4 ジオール、ジオールエステル又はジオールエーテルと細胞エンベロップ障害化合物を含むキャリア〔1983年12月7日付で公開されたクーパーの欧州特許出願第095813号;1982年1月13日付で公開されたウィケット(Wickett)、クーパー及びルーマンスの欧州特許出願第043738号の各明細書参照〕; C_6 - C_{14} 一級アルカノールとプロパン又はブタンジオールを含むキャリア〔1980年7月23日付で公開されたウィケット、クーパー及びルーマンスの欧州特許出願第013459号明細書参照〕がある。

【0024】他の毛髪成長刺激剤

本発明の組成物は、HGRPの効果を高めるため異なる様式で機能しうる他の毛髪成長刺激剤も場合により含むことができる。毛髪成長を調節する能力を自ら有する他の物質の例としては格別限定されず、ミノキシジル、レチノイン酸、ジアゾキシド、イアミン及びその銅誘導体、抗炎症剤、カルシウムチャンネル遮断剤、抗菌剤、ノニオン系界面活性剤、ムコ多糖類並びに抗アンドロゲンがある。

【0025】他の成分

本発明の組成物は、意図した製品の形に応じて既に前記したもの以外の成分を含有することができる。それは例えば殺菌剤、保存剤、酸化防止剤、乳化剤、着色剤、石鹼及び界面活性剤を含有することができる。本発明の組成物は、様々な化粧品学上又は薬学上活性な成分、特に毛髪成長促進以外で皮膚に適用された場合にある有益な効果を有する成分のためのビヒクルとして用いてもよい。本発明の組成物は、組成物を消費者に受け入れさせかつ使用上快くさせるために十分な量で芳香剤も

場合により含有してよい。通常、芳香剤は組成物中0.01～0.1重量％である。

【0026】毛髪成長を誘導、維持又は増加させるための組成物の使用

本発明は禿頭症の治療における培養真皮乳頭細胞から単離されたHGRPの用途についても提供する。下記使用方法は禿頭症の開始を逆転、抑制又は防止するために用いられる。本発明の組成物は皮膚注射用として考えられることが好ましい。組成物の量及び皮膚注射頻度は個人的ニーズに応じて広範囲に変わる。皮膚注射適用の例として、HGRP含有皮膚注射に適した組成物は好ましくは1回/日～1回/6ヶ月、更に好ましくは3回/週～1回/月、最も好ましくは1回/週～2回/月で皮膚注射されることが示唆される。皮膚注射用組成物は、好ましくは約0.001～約10％、更に好ましくは約0.01～約10％、最も好ましくは約0.1～約1％のHGRPを含有する。注射期間は、好ましくは約1ヶ月～約10年、更に好ましくは約3ヶ月～約2年、更に一層好ましくは約6ヶ月～約1年の期間にわたり、それによ

り毛髪成長が調節される。本発明の組成物を適用する更に好ましい方法では、特に頭が既に禿げているか又は禿げかけている場合に毛髪成長を調節するためヒト被験者の頭皮に局所適用する。毛髪及び/又は頭皮への組成物の量及び適用頻度は個人的ニーズに応じて広範囲に変わるが、但し局所適用は好ましくは8～10回/日、更に好ましくは4～6回/日、一層好ましくは2～3回/日、最も好ましくは1回/日であることが例示される。局所適用組成物は、好ましくは約0.001～約10％、更に好ましくは約0.01～約10％、最も好ましくは約0.1～約1％のHGRPを含有する。局所適用期間は、好ましくは約1ヶ月～約10年、更に好ましくは約3ヶ月～約2年、更に一層好ましくは約6ヶ月～約1年の期間にわたり、それにより毛髪成長が調節される。本発明の具体的態様が記載されてきたが、本発明の様々な変更及び修正が本発明の精神及び範囲から逸脱せずになしうることは当業者にとって明らかであろう。特許請求の範囲は本発明の範囲内に属するすべてのこのような修正をカバーしていると思われる。

フロントページの続き

(72)発明者 コリン、エー、ビー、ジャホダ
イギリス国ファイフ、テーポート、アルバート、ストリート、43

(72)発明者 ロイ、フレデリック、オリバー
イギリス国スコットランド、ウォーミット、ファイフ、キルメニー、ロード、33